

PCT/JF98/00909

23.03.98

日本国特許庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

REC'D 25 MAY 1998

WIPO

PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日

Date of Application:

1997年 3月 7日

出願番号

Application Number:

平成 9年特許願第052930号

出願人

Applicant(s):

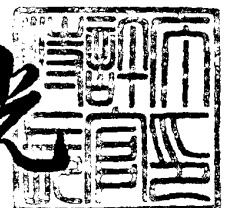
大塚製薬株式会社

PRIORITY DOCUMENT

1998年 5月 1日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

荒井寿光



出証番号 出証特平10-3032529

【書類名】 特許願

【整理番号】 1DD6JP

【提出日】 平成 9年 3月 7日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 37/00

【発明の名称】 免疫寛容誘導剤

【請求項の数】 1

【発明者】

 【住所又は居所】 大阪府枚方市招提南町 1-47-1-105

 【氏名】 杉浦 喜久弥

【発明者】

 【住所又は居所】 大阪府大阪市旭区中宮 2-14-5

 【氏名】 森田 治雄

【発明者】

 【住所又は居所】 大阪府大阪市都島区友渕町 1丁目 5-8-1004

 【氏名】 池原 進

【発明者】

 【住所又は居所】 徳島県徳島市中昭和町 2-39-1-205

 【氏名】 十河 真司

【発明者】

 【住所又は居所】 徳島県徳島市大原町東千代ヶ丸 19-139

 【氏名】 山西 一也

【発明者】

 【住所又は居所】 群馬県高崎市石原町 3493-9

 【氏名】 足立 正一

【特許出願人】

 【識別番号】 000206956

 【住所又は居所】 東京都千代田区神田司町 2丁目 9番地

 【氏名又は名称】 大塚製薬株式会社

【代表者】 大塚 明彦

【代理人】

【識別番号】 100065215

【弁理士】

【氏名又は名称】 三枝 英二

【電話番号】 06-203-0941

【選任した代理人】

【識別番号】 100076510

【弁理士】

【氏名又は名称】 掛樋 悠路

【選任した代理人】

【識別番号】 100086427

【弁理士】

【氏名又は名称】 小原 健志

【選任した代理人】

【識別番号】 100090066

【弁理士】

【氏名又は名称】 中川 博司

【選任した代理人】

【識別番号】 100094101

【弁理士】

【氏名又は名称】 館 泰光

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 001616

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9101431

特平 9-052930

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 免疫寛容誘導剤

【特許請求の範囲】

【請求項1】 免疫寛容の誘導に用いられる医薬であって、脾臓細胞、骨髄細胞又はそれらの混合物を有効成分とする門脈内投与用の第1医薬組成物及び脾臓細胞、骨髄細胞又はそれらの混合物を有効成分とする静脈内投与用の第2医薬組成物からなることを特徴とする免疫寛容誘導剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、臓器移植、より詳しくは移植臓器の維持を可能とする免疫寛容を達成できる免疫寛容誘導剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

臓器移植にとり、免疫抑制剤は不可欠の存在となっており、目下、次々と新たな免疫抑制剤が開発されている。かかる免疫抑制剤は、その使用目的（用途）から、2つに分けられる。一つは、予防的に拒絶反応を抑制する目的で、連日、移植臓器が体内にある限り服用され続けるものであり、維持免疫抑制剤、予防的免疫抑制剤、基礎的免疫抑制剤等と呼ばれる。他方は維持免疫抑制をしているにも拘わらず発症する拒絶反応、主として細胞性拒絶反応を治療する目的で、短期間ではあるが、大量且つ強力に免疫抑制を行なうのに用いられるものであり、拒絶反応治療剤等と呼ばれる。

【0003】

しかしながら、之等の免疫抑制剤は、その主作用、副作用のいずれもが人体にとり無害とはいえず、その長期投与による維持や大量投与等を必要とするため、いずれも無視できないかなりの毒性乃至副作用を伴う。また、免疫抑制剤の単独投与では十分な免疫抑制効果を奏し得ず、発症した拒絶反応を高率に治療することができないものではない。

【0004】

一方、臨床的に、免疫抑制剤の投与がなされていなかったにも拘わらず、移植臓器が無事に維持される報告が散見されており、これは免疫寛容状態が誘導されたためと考えられている。かかる免疫寛容の成立によれば、上記免疫抑制剤の投与は不要となり、従って、人為的に免疫寛容を誘導することが臓器移植における最終目標として注目され、これについて種々の研究成果が報告されている。

【0005】

かかる人為的な免疫寛容誘導方法としては、例えば、以下の報告が参照され、いずれも免疫抑制剤の使用乃至利用を包含している。

【0006】

脾臓細胞や骨髄細胞の寛容原 (tolerogen) 移入と抗有糸分裂剤 (antimitotic drug) との併用による寛容誘導 [Fukuoka acta Med., 81 (1), 20-40 (1990); Microbiol. Immunol., 32 (3), 283-292 (1988) 等]。ここで、抗有糸分裂剤としては、6-メルカプトプリン (6-mercaptopurine)、メソトレキセート (methotrexate)、サイクロホスファミド (cyclophosphamide, CP)、5-フルオロウラシル (5-fluorouracil)、アザチオプリン (azathioprine, AZP) 及びプロカルバジン (procarbazine) 等が挙げられ、サイクロスポリン A (ciclosporin A, CsA) やステロイド類は、之等抗有糸分裂剤とは作用機構が顕著に相違することから、免疫寛容の誘導には適さないものとされている。

【0007】

早川らは、FK506を用いてドナー特異的な免疫抑制状態を誘導する試みを報告している [慶応医学, 72 (3), 163-176 (1995)]。同様に、村松らは、15-D SGによる免疫寛容導入の可能性について報告している [第20回日本マイクロサージャリー学会抄録, 89-90頁 (1994)]。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、臓器移植において所望の免疫寛容を達成させる (成立させる) 技術を提供することにある。即ち、上記した現在の免疫抑制剤による維持 (免疫抑制剤の長期投与) を必要とせず、従ってこれに伴われる重大な副作用等を確

実に回避でき、且つ移植臓器の維持を可能とする新しい技術を提供することにある。

【0009】

本発明者らは鋭意研究の結果、下記構成の医薬品が上記目的に合致することを見出し、ここに本発明を完成するに至った。

【0010】

【課題を解決するための手段】

本発明によれば、免疫寛容の誘導に用いられる医薬であって、脾臓細胞、骨髄細胞又はそれらの混合物を有効成分とする門脈内投与用の第1医薬組成物及び脾臓細胞、骨髄細胞又はそれらの混合物を有効成分とする静脈内投与用の第2医薬組成物からなることを特徴とする免疫寛容誘導剤が提供される。

【0011】

本発明誘導剤の利用によれば、前記した目的に合致する所望の免疫寛容を達成でき、臓器移植における移植臓器の良好な維持が可能となる。

【0012】

【発明の実施の形態】

本発明免疫寛容誘導剤は、上記の通り、門脈内投与用の第1の医薬組成物と静脈内投与用の第2の医薬組成物との両者の使用を必須とし、その限りにおいて、それら組成物の医薬形態や使用に供する形態等には特に制限はない。例えば上記第1及び第2の医薬組成物は、一つの医薬形態中に含ませることができ、或いは所望により、それらを別途の医薬形態として分けておくこともできる。即ち、後述する本発明医薬の使用例に代表されるように、所望の免疫寛容を達成するという本発明所期の効果が奏される限りにおいて、その医薬形態や使用に供する形態等には特に制限はない。

【0013】

本発明に係わる第1及び第2の医薬製剤において共通する有効成分である、脾臓細胞、骨髄細胞又はそれらの混合物としては、移植臓器ドナー（マウスでは、ドナーと同系）のものを挙げることができる。之等脾臓細胞及び骨髄細胞の分離及び単離は、公知の方法に従うことができる。例えばマウスにおけるかかる方法

は「細胞免疫実験操作法」〔Mishell B.B., Shigi S.M.編、今井勝行、川口進、原田孝之供訳、理工学社、3-12頁、1982年〕に記述されている。即ち、マウスをエーテル麻酔下で屠殺し、70%エタノールを用いて体表面を消毒した後、右側腹を切開し、脾臓を無菌的に採取し、これをRPMI 1640溶液（Nikken Bio Med. Lab.）中において200ゲージのステンレススチールメッシュ上で無鉤ピンセットにてほぐし、単離脾臓細胞浮遊液とする。該単離脾臓細胞をRPMI 1640溶液にて一回洗浄した後、トリス塩酸アンモニウム溶液（0.75% NH_4Cl 、0.017M Tris-HCl 、pH 7.5）にて溶血し、RPMI 1640溶液にて更に2回洗浄した後、RPMI 1640溶液中に調製する。

【0014】

骨髓細胞の採取、調製は、例えばマウスをエーテル麻酔下で屠殺し、70%エタノールを用いて体表面を消毒した後、両脚の皮膚を剥ぎ、筋肉をつけたまま体幹より分離し、鉄でおおよそその筋肉を切り取った後、滅菌ガーゼで関節包及び筋肉を完全に取り除き、大腿骨及び脛骨のそれぞれに、膝関節側より2.5ml—シリンジ（Code No. SS-02S, Terumo）につけた22ゲージ針（Code No. NN-2225R, Terumo）を刺入し、シリンジ中のRPMI 1640溶液にて骨髓細胞を90X15mm—滅菌シャーレ（Iwaki Clinical Test Ware）へ押し流し、RPMI 1640溶液中に調製することにより実施できる。

【0015】

第1及び第2の医薬製剤において、かかる有効成分は、通常この種の細胞成分からなる各種医薬製剤と同様にして、一般的な医薬製剤形態に調製することができる。かかる医薬製剤としては、各種の形態が所望により選択でき、その代表的なものとしては注射剤を例示することができる。之等の医薬製剤形態への調製に際し使用される薬学的に許容される各種の担体としても、この分野で従来よりよく知られているものを広く利用することができ、その調製も常法に従うことができる。之等の製剤の調製に際しては、現在汎用されている各種の輸液用製剤の利用も可能である。

【0016】

本発明における第1及び第2の医薬製剤において、第1医薬製剤は、門脈内投

与を必須とし、第2医薬製剤は静脈内投与を必須とするが、その他のそれら製剤の投与方法、投与量等には特に制限はなく、投与を受ける個体の生物学的反応性（生理的反応性）に応じて、適宜決定することができる。

【0017】

代表的な投与の態様を例示すれば、まず第1医薬製剤を門脈内投与し、その後第2医薬製剤を静脈内投与する。この静脈内投与は、脾細胞のリンパ球混合反応において宿主細胞のドナーのアロ抗原に対する反応性が最小となった（例えばマウスでは約4日目）後、再び上がりかけた時期（マウスでは5日目）に行なわれるのがよい。上記第1医薬製剤としては、特に成熟リンパ球（活性化リンパ球を除く）を含む脾細胞、末梢血細胞等が好ましい。一方、第2医薬製剤としては、造血前駆細胞を多く含む骨髓細胞が容易に入手できる点で、G-CSF等のサイトカインで骨髓より動員される造血幹細胞を含む末梢血が好ましいものとして例示できる。

【0018】

第1医薬製剤の門脈内投与量は、門脈内投与後のリンパ球混合反応でドナーのアロ抗原に対する反応性が最小（反応抑制が最大）となる時期において、反応抑制度がプラトーに達するための最小容量（マウスでは、 3×10^7 個）を目安とするのが適当である。また、第2医薬製剤の静脈内投与量は、通常のMHC不適合の骨髓移植（マウスでは、致死量の放射線照射後）において、宿主の免疫系を再構築するのに十分な量（マウスでは、 3×10^7 個）を目安とすることができる。

【0019】

かくして、本発明の第1医薬製剤の門脈からの投与に続く本発明の第2医薬製剤の静脈からの投与からなる移植前処置によって、所望の免疫寛容が誘導され、移植臓器の良好な維持が可能となる。

【0020】

後述する試験例に示すように、第1医薬製剤の単回投与によっては全く効果が奏されないことを考慮し、また本発明に係わる免疫寛容の達成には免疫抑制剤の使用を必須としないことを併せて考慮すれば、本発明効果は実に驚くべきことで

あると結論できる。

【0021】

尚、本発明に係わる免疫寛容の誘導に際しては、本発明所期の効果が害されない限りにおいて、通常この種の処置に際して利用されることの知られている各種の医療処置や他の医薬製剤の投与等を併用することもできる。その例としては、前述した免疫寛容の誘導に使用されている各種の免疫抑制剤の併用、特には、第1医薬製剤の門脈内投与後の短期的な（マウスでは門脈内投与後2日目と5日目の1乃至2回）免疫抑制剤の併用を例示することができる。ここで、用い得る免疫抑制剤としては、代表的には、サイクロスポリンA、FK506等を例示でき、その併用量、用法等は既知の市販品のそれらに従うことができる。

【0022】

【実施例】

以下、本発明を更に詳しく説明するため、本発明有効成分につき行なわれた試験例を挙げる。

【0023】

【試験例1】

以下の試験例における免疫寛容誘導は、(1)異系ドナーの脾細胞又は骨髓細胞の門脈内注射及び(2)異系ドナーの骨髓細胞の静脈内注射によって行なわせ、免疫寛容成立は、拒絶反応を最も受けやすい臓器である皮膚（ドナーと同系）の移植による生着の程度を観察して、その指標とした。

【0024】

(1) 脾細胞浮遊液の調製

8週齢雌性BALB/cCrSlcマウス（体重19-22g、BALB/c: Japan SLC Inc.）より、脾細胞を採取し、RPMI1640溶液（Nikken Bio Med. Lab.）中において200ゲージのステンレススチールメッシュ上で無鉤ピンセットにてほぐし、単離脾臓細胞を得た。これをRPMI1640溶液にて1回洗浄後、トリス塩酸アンモニウム溶液（0.75% NH_4Cl 、0.017M Tris-HCl、pH7.5）にて溶血し、RPMI1640溶液にて更に2回洗浄した後、同液中に脾細胞を $1.5 \times 10^8/\text{ml}$ 濃度に浮遊させて脾細胞浮遊

液を調製した。

【0025】

(2) 骨髓細胞浮遊液の調製

8週齢雌性BALB/cマウスより大腿骨及び脛骨を取り外し、それぞれ、膝関節側より2.5ml-シリンジ(Code No. SS-02S, Terumo)につけた22ゲージ針(Code No. NN-2225R, Terumo)を刺入し、シリンジ中のRPMI 1640溶液にて骨髓細胞を90×15mm-滅菌シャーレ(Iwaki Clinical Test Ware)へ押し流した後、RPMI 1640溶液中に懸濁させ、得られる骨髓細胞をRPMI 1640溶液にて1回洗浄後、同溶液中に 1.5×10^8 /mlの濃度に浮遊させて、所望の骨髓細胞浮遊液を調製した。

【0026】

(3) 門脈内注射

10週齢雌性C57BL/6CrSlcマウス(体重20-24g、B6: Japan SLC Inc.)をペントバルビタール(Pitman-Moor Inc.; 37.5mg/kg体重i.p.)麻酔下にて剃毛、消毒し、腹部正中切開を行なった後、腸間膜を露出させ、1ml-ツベルクリン用シリンジにつけた27ゲージ針(Terumo Co., Ltd.)を腸間膜脂肪組織を経て刺入させ、前記(1)で調製したBALB/cマウスの脾細胞浮遊液又は骨髓細胞浮遊液の0.2ml(3×10^7 個)を門脈内に注射投与した。

【0027】

(4) 静脈内注射

前記(1)で得た骨髓細胞浮遊液を 1.0×10^8 /ml濃度に調整し、その0.3ml(3×10^7 個)を、上記(3)の門脈内注射後5日目に、宿主マウスの尾静脈より注射投与した。

【0028】

(5) 皮膚移植

門脈内注射後7日目に皮膚移植を行なった。皮膚移植片の調整及び移植方法は、文献記載の方法[Mayumi et al., Jpn.J.Surg., 18, 548-557 (1988)]を参照して、以下の通り行なった。

【0029】

即ち、8週齢BALB/cマウスをドナーとして、エチルエーテル (Nacalai Tesque Inc.) 麻酔下で屠殺した。除毛剤 (Feather Hair Remover, Feather Safety Razor Co., Ltd.) にて全身の体毛を除去し、70%アルコール溶液にて除菌した後、皮膚全層を剥離採取した。ピンセット (先曲がり先細無鉤) 及び滅菌綿棒を用いて可及的に皮下脂肪組織を剥離した後、1.2×1.5cm四方の皮膚片に細切し、頭側の一边にマーカーとして1mmの切開を加え、冷却した無菌のリン酸緩衝食塩水 (Dulbecco's PBS(-), Nissui Pharmaceutical Co. Ltd.) 中に浮遊させた。

【0030】

B6宿主マウスをペントバルビタール (37.5mg/kg体重i.p.) で麻酔した後、右背側部を手指による抜毛及び前記除毛剤により3.0×3.5cm四方除毛し、70%アルコール溶液にて除菌して移植のための術野を作製した。

【0031】

剥離面に上記調製したBALB/cの皮膚片をマーカーを尾部に向けて設置し、6-0針付きナイロン縫合糸 (Ethilon; Ethicon Inc.) にて8針 (4辺の中央と4角) を縫合した。皮膚移植面を硫酸フラジオマイシン軟膏付きガーゼ (Sofratulle; Japan Roussel Co., Ltd.) 2.0×2.5cm四方で覆い、更に粘着性伸縮包帯 (Elatex; Alcare Co., Ltd.) で巻いた。

【0032】

皮膚移植生着の有無は、移植後2週間目よりの観察を行なった。

【0033】

(6) 結果

結果を下記表1に示す。

【0034】

【表1】

	寛容処置		皮膚移植生着	
	p. v. 投与	i. v. 投与	移植後経過時間(週)	生着率(%)
試験群1	脾細胞	骨髓細胞	21	100(4/4)
試験群2	脾細胞	骨髓細胞	15	100(10/10)
試験群3	脾細胞	脾細胞	8	20(1/5)
試験群4	骨髓細胞	骨髓細胞	21	67(4/6)
対照群1	脾細胞	—	3	0(0/4)
対照群2	骨髓細胞	—	3	0(0/4)

【0035】

(7) 結果の説明と考察

試験群1：BALB/cマウスの脾細胞を4匹のMHCが不適合であるC57BL/6(B6)マウスの門脈内に注射後、5日目にBALB/cマウスの骨髓細胞を静脈内注射し、7日目に皮膚移植を行なった結果、移植後21週目の時点で4匹中4匹のマウスで皮膚移植片が生着した。

【0036】

試験群2：BALB/cマウスの脾細胞を6匹のB6マウスの門脈内に注射後、5日目にBALB/cマウスの骨髓細胞を静脈内注射し、7日目に皮膚移植を行なった結果、移植後15週目の時点で6匹中6匹のマウスで移植片が生着した。試験群1の結果と合わせ、移植後15週目の時点では10匹中10匹のマウスで皮膚移植片が生着したことになる。

【0037】

試験群3：BALB/cマウスの脾細胞を5匹のB6マウスの門脈内に注射後、5日目にBALB/cマウスの脾細胞を静脈内注射し、7日目に皮膚移植を行なった結果、移植後8週目の時点で5匹中1匹のマウスで移植片が生着したが、6週目で1匹、7週目で3匹のマウスで皮膚移植片が拒絶された(脱落した)。

【0038】

試験群4：BALB/cマウスの骨髓細胞を6匹のB6マウスの門脈内に注射後、5日目にBALB/cマウスの骨髓細胞を静脈内注射し、7日目に皮膚移植を行なった結果、移植後21週目の時点で6匹中3匹のマウスで皮膚移植片が生着した。

【0039】

対照群1：BALB/cマウスの脾細胞を4匹のB6マウスの門脈内に注射後、7日目に皮膚移植を行なった結果、移植後2週目で2匹のマウスで、また3週目で残りの2匹のマウスで、皮膚移植片が拒絶された（脱落した）。

【0040】

対照群2：BALB/cマウスの骨髓細胞を4匹のB6マウスの門脈内に注射後、7日目に皮膚移植を行なった結果、移植後2週目で2匹のマウスで、また3週目で残りの2匹のマウスで皮膚移植片が拒絶された。

【0041】

以上の結果から、第1医薬製剤の門脈内投与後における第2医薬製剤の静脈内投与によれば、長期に亘るドナー皮膚移植片の生着（ドナーのアロ抗原に特異的な免疫寛容の維持）が行ない得ることが判る。また、第1医薬製剤としては、骨髓細胞よりも脾細胞の方が優れた結果をもたらすことも判る。

【0042】

尚、上記試験群3において、骨髓細胞の門脈内投与（0日目）と静脈内投与（5日目）との間に、免疫抑制剤を投与すれば、皮膚移植片の生着率の向上が認められた。以下、このことを明らかにする試験例を挙げる。

【0043】

【試験例2】

（1）骨髓細胞の調製並びに門脈内及び静脈内注射

上記試験例1の（2）、（3）及び（4）と同様にした。

【0044】

（2）免疫抑制剤の投与

免疫抑制剤としてサイクロスポリンA（Cyclosporin A, Cs A: Sandimmun, 25

0mg/5ml溶液, Sandoz, Switzerland) 10mg/kg体重もしくはFK506 (10mg/1ml溶液, Fujisawa Pharmaceutical Co. Ltd., Osaka, Japan) 1mg/kg体重を門脈内注射後、2日目と5日目に腹腔内注射した。

【0045】

(3) 皮膚移植

試験例1の(5)と同様とした。

【0046】

(4) 結果

結果を下記表2に示す。

【0047】

【表2】

	寛容処置			皮膚移植生着	
	p.v. 投与	免疫抑制剤投与	i.v. 投与	移植後経過時間(週)	生着率(%)
試験群4	骨髓細胞	—	骨髓細胞	21	67(4/6)
試験群5	骨髓細胞	CsA	骨髓細胞	27	80(4/5)
試験群6	骨髓細胞	FK506	骨髓細胞	25	83(5/6)
対照群2	骨髓細胞	—	—	3	0(0/4)

【0048】

(5) 結果の説明と考察

試験群4及び対照群2については、試験例1に詳述した通りである。

【0049】

試験群5: BALB/cマウスの骨髓細胞を5匹のB6マウスの門脈内に注射後、2日目と5日目にCsAを投与し、更に5日目にBALB/cマウスの骨髓細胞を静脈内注射し、7日目に皮膚移植を行なった結果、移植後6週目で1匹のマウスで皮膚移植片が拒絶されたが、移植後27週目の時点で5匹中4匹のマウスで皮膚移植片が生着した。

【0050】

試験群6：BALB/cマウスの骨髓細胞を6匹のB6マウスの門脈内に注射後、2日目と5日目にFK506を投与し、更に5日目にBALB/cマウスの骨髓細胞を静脈内注射し、7日目に皮膚移植を行なった結果、移植後6週目で1匹のマウスで皮膚移植片が拒絶されたが、移植後25週目の時点で6匹中5匹のマウスで皮膚移植片が生着した。

【0051】

之等のことから、次のことが判る。即ち、従来、CsAやFK506等の免疫抑制剤は、免疫寛容誘導剤の移入と併用して免疫寛容を誘導させるには、適さないものとされてきたが、本発明に従う免疫誘導剤としての第1医薬製剤の門脈内投与と第2医薬製剤の静脈内投与との組合せにこれを併用するときには、皮膚生着率の向上が認められ、免疫寛容に有効であることが判明した。

【0052】

以上のように本発明によれば、臨床的応用が十分に期待できる新しい免疫寛容誘導技術を提供できる。

【0053】

【製剤例1】

脾細胞 1×10^8 細胞/mlを生理食塩水0.3mlに懸濁させて、門脈投与製剤を調製した。一方、骨髓細胞 1×10^8 細胞/mlを生理食塩水0.3mlに懸濁させて静脈投与用製剤を調製した。

【0054】

上記門脈投与用製剤は、通常 3×10^8 細胞/kg以上の投与量で投与されるのが好ましい。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 免疫抑制剤による維持を必要とせず移植臓器移の維持を可能とする新しい免疫寛容誘導剤を提供することを目的とする。

【解決手段】 免疫寛容の誘導に用いられる医薬であって、脾臓細胞、骨髄細胞又はそれらの混合物を有効成分とする門脈内投与用の第1医薬組成物及び脾臓細胞、骨髄細胞又はそれらの混合物を有効成分とする静脈内投与用の第2医薬組成物からなることを特徴とする免疫寛容誘導剤。

【選択図】 なし

【書類名】 職権訂正データ
【訂正書類】 特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】
【識別番号】 000206956
【住所又は居所】 東京都千代田区神田司町2丁目9番地
【氏名又は名称】 大塚製薬株式会社
【代理人】 申請人
【識別番号】 100065215
【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区道修町1丁目7番1号 北浜T
NKビル 三枝国際特許事務所
【氏名又は名称】 三枝 英二
【選任した代理人】
【識別番号】 100076510
【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区道修町1丁目7番1号 北浜T
NKビル 三枝国際特許事務所
【氏名又は名称】 掛樋 悠路
【選任した代理人】
【識別番号】 100086427
【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区道修町1丁目7番1号 北浜T
NKビル 三枝国際特許事務所
【氏名又は名称】 小原 健志
【選任した代理人】
【識別番号】 100090066
【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区道修町1丁目7番1号 北浜T
NKビル 三枝国際特許事務所
【氏名又は名称】 中川 博司
【選任した代理人】
【識別番号】 100094101
【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区道修町1丁目7番1号 北浜T
NKビル 三枝国際特許事務所
【氏名又は名称】 館 泰光

特平 9-052930

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000206956]

1. 変更年月日 1990年 8月27日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都千代田区神田司町2丁目9番地

氏 名 大塚製薬株式会社

